

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/001750

International filing date: 19 February 2005 (19.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE

Number: 10 2004 010 943.5

Filing date: 03 March 2004 (03.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 March 2005 (21.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 10 2004 010 943.5

Anmeldetag: 03. März 2004

Anmelder/Inhaber: Degussa AG, 40474 Düsseldorf/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von N-geschützten
4-Ketoprolinderivaten

IPC: C 07 D 207/24

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

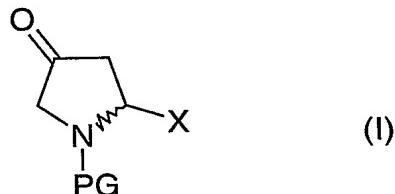
München, den 24. Februar 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Wehner".

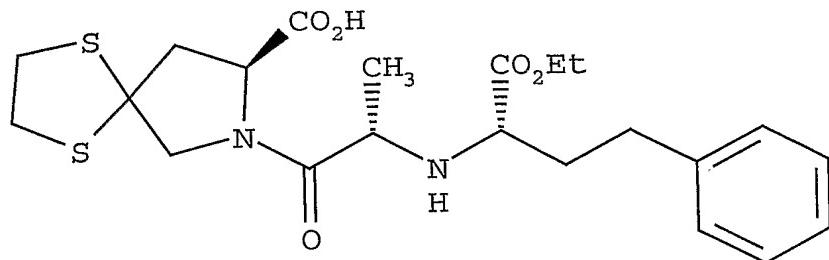
Verfahren zur Herstellung von N-geschützten 4-Ketoprolinderivaten

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Ketoprolinderivaten der allgemeinen

5 Formel (I)



N-geschützte 4-Ketoprolin-Derivate der allgemeinen Formel I sind u. a. wichtige Ausgangsverbindungen zur Darstellung des ACE (Angiotensin Concerting Enzyme) -Inhibitors Spirapril 10 [7-(N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl-1,4-dithia-7-azaspiro(4,4)nonan-8-(S)-carbonsäure] der Formel II, der zur Behandlung des Bluthochdruckes und von cardiovasculären Störungen dient (US-A-4,470,972).



Formel II

15

4-Ketoprolinderivate sind instabile Verbindungen. Sie können nur unter sehr spezifischen Bedingungen erhalten und gelagert werden. Besonders die Basenlabilität sei an dieser 20 Stelle hervorgehoben (Patchett, Arthur A.; Witkop,

Bernhard, Journal of the American Chemical Society 1957,
79, 185-92.).

- In DD-A5 283 626 ist ein schwermetallfreies Verfahren zur Herstellung von (2S)-N-Benzylloxycarbonyl-4-ketoprolin 5 beschrieben, das als Oxidationsmittel einen Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex einsetzt. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass mit Pyridin eine stark umweltbelastende und für Menschen hochgiftige Substanz Verwendung findet.
- 10 Ein weiteres schwermetallfreies Herstellungsverfahren ist in der DE19524339 beschrieben. Dort wird ein geschützter Hydroxyprolinester mit dem System Tempo/NaOCl in einem Zweiphasengemisch oxidiert. Nachteilig in der beschriebenen Variante ist, dass in diesem System das freie Hydroxyprolin 15 als Säure nicht umgesetzt werden kann. Eine nachträgliche Verseifung des 4-Ketoprolinesters scheidet aufgrund der beschriebenen Basenlabilität aus. Die hier beschriebene Methode ist deshalb nicht zur Herstellung der freien 4-Ketoprolinsäure geeignet.
- 20 Verfahren zur Synthese von 4-Ketoprolin-Derivaten der allgemeinen Formel I basieren u.a. auch auf der Verwendung schwermetallhaltiger Oxidationsmittel, wie zum Beispiel diversen chromhaltigen Oxidationssystemen (siehe US-A-4,296,113; s.a. JOC 2001, 66, 3593; JOC 2002, 67, 25 7162). Diese Verfahren haben den Nachteil, dass sie zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen während der Reaktionsdurchführung bedürfen sowie einer aufwendigen und kostspieligen Schwermetallentsorgung nach Beendigung der Reaktion.
- 30 Narukawa et al. beschreiben die Oxidation von N-geschütztem 4-Hydroxyprolin in einem Zweiphasengemisch aus Essigester und Wasser mittels RuO₂/NaIO₄. Die Ausbeute wird mit 67% eines weißen Pulvers angegeben.

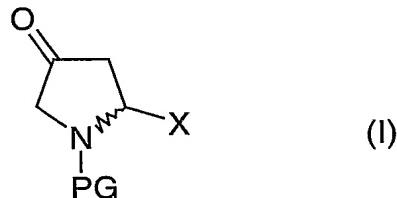
Insgesamt kann fest gehalten werden, dass RuO₄ ein sehr starkes Oxidationsmittel darstellt. Auch sehr beständige Verbindungen wie PCBs lassen sich hiermit oxidativ abbauen (Beattie, J. K et al., Pure and Applied Chem. 1990, 62, 5 1145-6; Creaser C. S. et al., Chemistry & Industry 1988, 15, 499-500).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, ein weiteres Verfahren zur Oxidation von N-geschütztem 4-Hydroxyprolinderivaten zu den entsprechenden

- 10 Ketoverbindungen anzugeben. Insbesondere sollte das Verfahren im technischen Maßstab gut durchführbar und den Verfahren des Standes der Technik im Hinblick auf ökonomische wie ökologische Gesichtspunkte überlegen sein. Besonderes Augenmerk sollte auf die Tatsache eines 15 einfachen und von der Arbeitssicherheit her unproblematischen Verfahrens gelegt werden.

Diese und weitere nicht näher spezifizierte sich jedoch aus dem Stand der Technik in naheliegenderweise ergebende Aufgaben werden durch ein Verfahren mit den kennzeichnenden 20 Merkmalen des vorliegenden Anspruchs 1 gelöst. Von Anspruch 1 abhängigen Unteransprüche betreffen bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens.

- Dadurch, dass man in einem Verfahren zur Herstellung von N-geschützten 4-Ketoprolinderivaten der allgemeinen Formel 25 (I),



worin

X eine Säure-, Ester- oder Amidfunktion ist,

30 PG eine eine Carbonylfunktion enthaltende und über diese

Funktion an den Stickstoff gebundene N-Schutzgruppe ist, dieses durch Oxidation der entsprechenden 4-Hydroxyprolinverbindung mit einem Oxidationsmittel in Gegenwart von katalytisch aktiven Rutheniumverbindungen dergestalt generiert, dass man die Oxidation in einem wässrigen Einphasensystem durchführt und man das Oxidationsprodukt (I) während der Zugabe des Oxidationsmittels auskristallisiert lässt, gelangt man in überraschender und nichtsdestotrotz vorteilhafter Art und Weise zur Lösung der gestellten Aufgabe. Wie weiter oben schon angedeutet sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) instabile Verbindungen, die insbesondere unter alkalischen Bedingungen weitere Transformationen (Aldolreaktionen, Ringöffnungsreaktionen) eingehen können.

Auch hat sich gezeigt, dass das vorliegende Verfahren nur dann ausgezeichnet funktioniert, wenn das generierte Oxidationsprodukt (I) möglichst unmittelbar nach dessen Generierung auskristallisiert. Damit ist es der möglichen Weiteroxidation im System entzogen. Das Resultat ist das Vorliegen eines sehr reinen Reaktionsproduktes, welches in einfacher Art und Weise und ohne komplizierte Extraktionsverfahren aus dem Oxidationssystem entfernt werden kann.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das vorliegende Verfahren bei möglichst niedrigen Temperaturen ausgeführt. Es hat sich gezeigt, dass vorteilhafterweise eine Temperatur während der Oxidation von $\leq 30^{\circ}\text{C}$, insbesondere $\leq 20^{\circ}\text{C}$, bevorzugt $\leq 15^{\circ}\text{C}$ einzuhalten ist.

Als Oxidationsmittel können alle dem Fachmann zur Verfügung stehenden und im vorliegenden System vorteilhaft einzusetzenden Oxidationsmittel herangezogen werden. Als solche kommen insbesondere elektrochemische oder chemische Oxidationsmittel in Frage. Als chemische Oxidationsmittel werden vorteilhafterweise Wasserstoffperoxid oder Halogenderivate eingesetzt. Besonders bevorzugt sind

Oxidationsmittel wie die Salze der Hypohalogenite, Halogenate und Perhalogenate. Ganz besonders bevorzugt sind Perhalogenate und hier äußerst bevorzugt das sogenannte Natriumperiodat.

- 5 Im vorliegenden Verfahren ist es essenziell, dass erhaltene Oxidationsprodukt (I) nach seiner Generierung dem System zu entziehen und es vor einer weiteren Oxidation zu schützen. In der Verfahrensvariante nach Narukawa et al. wird dies dadurch erreicht, dass man in einem Zweiphasensystem
- 10 arbeitet, wobei sich die zu oxidierende Verbindung und das Produkt in der organischen Phase und das Oxidationssystem ($\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$) in der wässrigen Phase befinden. Die Oxidation findet mithin nur an der Grenzfläche statt.
- Vorliegendefalls erfolgt die Oxidation in einem
- 15 einphasigen wässrigen Lösungsmittelsystem. Durch das Auskristallisieren des Oxidationsprodukts (I) wird dieses vor der weiteren Oxidation geschützt. Es ist deshalb vorteilhaft, wenn das Oxidationsprodukt möglichst frühzeitig nach der Generierung auszukristallisieren
- 20 beginnt. Je früher die Kristallisation von (I) einsetzt, desto weniger weiteroxidierte Spezies entstehen. Diese sind im Stande, dass Nebenprodukspektrum von (I) negativ zu beeinflussen. Beim Verfahren im technischen Maßstab wird man deshalb dazu übergehen, schon während der Zugabe des
- 25 Oxidationsmittels das Produkt auskristallisieren zu lassen. Dem Fachmann ist geläufig, mit welchen Maßnahmen er dieses erreichen kann. Einstellen einer bestimmten Temperatur, Zugabe von die Kristallisation positiv beeinflussenden anorganischen oder organischen Stoffen sowie die Zugabe von
- 30 Impfkristallen sind nur einige der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten. In einer bevorzugten Ausführungsform des gegenständlichen Verfahrens werden Impfkristalle nach Zugabe von 30% bis 70%, bevorzugt 40% bis 60%, besonders bevorzugt 50% des Oxidationsmittels zur Reaktionsmischung
- 35 hinzufügt. Dies führt dazu, dass einerseits genügend oxidierte Verbindung (I) vorhanden ist, damit die

Kristallisation starten kann, zum anderen noch nicht so viel Oxidationsmittel vorhanden ist, dass die Weiteroxidation überhand nimmt.

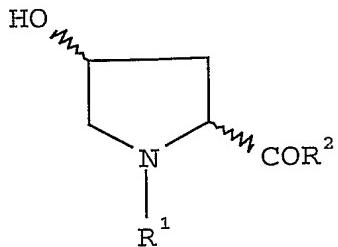
Das gegenständliche Verfahren wird vorteilhafteise in
5 rein wässriger Lösung ausgeführt. Um bestimmte
Lösungsmittelleigenschaften gezielt auf die umzusetzende
Verbindung (Säure, Ester, Amid) einstellen zu können,
können als Lösungsmittel auch weitere wasserlösliche
organischen Lösungsmittel dem System hinzugegeben werden.
10 Als derartige Lösungsmittel kommen insbesondere solche in
Frage, die sich gegenüber den Oxidationsbedingungen inert
verhalten. Dies sind insbesondere THF, Dioxan, Acetonitril,
Sulfolane und Essigsäure, Dimethylcarbonat.

Bei dem vorliegenden Verfahren geht man bevorzugt so vor,
15 dass man das Oxidationsmittel, zum Beispiel
Natrium(meta)periodat in einer entsprechenden Menge Wasser
löst. Parallel wird die zu oxidierende Verbindung, zum
Beispiel N-geschütztes Hydroxyprolin, ebenfalls in Wasser
gelöst. Nach Abkühlen dieser Lösung gibt man eine Ru-
20 enthaltende Verbindung (z.B. RuO₂ oder RuCl₃) hinzu und
dosiert abschließend unter Temperaturkontrolle die
Periodat-Lösung in die Hydroxyprolin-Lösung. Als Ru-
enthaltende Verbindung eignet sich eine solche, die unter
den Redaktionsbedingungen zu der katalytisch aktiven Ru-
25 Spezies weiterreagiert. Es sind dies vor allem Ru-Salze und
-Komplexe, RuO₂ und RuCl₃ oder Ru-Hydroxide oder gemischte
Oxychloride des Rutheniums ich.

Nach Zugabe von vorteilhafteise 50% des
Oxidationsmittels werden zur Einleitung der Kristallisation
30 zum Beispiel Impfkristalle dem System hinzugegeben. Nachdem
die gesamte Menge an Oxidationsmittel zur
Redaktionsmischung zudosiert wurde, kann nach Vollendung
der Reaktion der Feststoff abfiltriert werden und so
und/oder nach Waschen mit Wasser und/oder nach Trocknung in
35 die Folgereaktion oder weitere Aufreinigung eingesetzt

werden. Die Aufreinigung der Oxidationsprodukte (I) kann nach dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Es sei angemerkt, dass eine Reinigung z.B. durch Umkristallisation aus organischen Lösungsmitteln machbar ist. Als
 5 zweckdienlich hat sich in diesem Zusammenhang Isopropylacetat erwiesen.

Man erhält so in einfacher Art und Weise und ohne kompliziertes Extraktionsverfahren sehr reines Oxidationsprodukt (I), welches insbesondere wenig
 10 Kontamination mit weiteroxidierten Spezies aufweist. Es kann besonders verwundern, dass im Molekül vorhandene Stereozentren unter den Reaktionsbedingungen offensichtlich nicht beeinflusst werden. Das Verfahren läuft hoch stereokonservativ ab. Es kann sowohl im Batchbetrieb als
 15 auch kontinuierlich durchgeführt werden. Bezuglich der kontinuierlichen Oxidation sei auf die DE1037875 verwiesen. Das vorliegende Verfahren kann ähnlich vorteilhaft in einem dort beschriebenen Schlaufenreaktor ablaufen. Es ist mithin überraschend möglich, trotz der Labilität der
 20 Oxidationsprodukte (I) nur einphasig in wässriger Lösung zu arbeiten. Dies war so aus dem Stand der Technik in naheliegenderweise nicht herzuleiten und ist besonders vorteilhaft, kann doch der zusätzliche Extraktionsschritt hier entfallen.
 25 Die Ausgangsverbindungen sind nach dem Fachmann bekannten Methoden herstellbar (Houben-Weyl, Bände bzgl. Aminosäuren). Als bevorzugt Ausgangsverbindungen werden Substanzen der allgemeinen Formel (III) genommen.



Formel III

worin

R¹ = CO-R³ oder Fluorenylmethoxycarbonyl,

R² = NH₂, OR⁴,

R³ = (H), (C₁-C₈) -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, NH₂,

5 NO₂-Phenyloxy, NO₂-Benzyloxy, (C₁-C₈) -Alkoxy oder
Phenyloxy,

R⁴ = H, (C₁-C₈) -Alkyl, Benzyl, Phenyl, NO₂-Benzyl,
NO₂-Phenyl.

Als (C₁-C₈) -Alkyl sind anzusehen Methyl, Ethyl, n-Propyl,

10 Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl,
Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl samt aller
Bindungsisomeren. Dieser kann einfach oder mehrfach mit
Halogen substituiert sein.

15 (C₁-C₈) -Alkoxy ist ein über ein Sauerstoffatom an das
betrachtete Molekül gebundener (C₁-C₈) -Alkyl-Rest.

Als Halogene (Hal, Halogenatom) kommen Fluor, Chlor, Brom
und Iod in Frage. Bevorzugt ist Chlor und Brom.

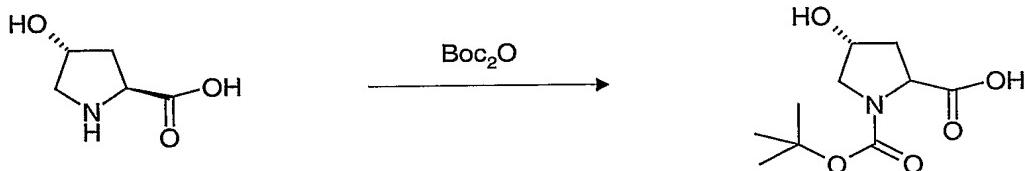
Unter PG versteht man eine N-Schutzgruppe. Diese kann
beliebig gewählt sein, sofern sie eine Carbonylfunktion
20 enthält und über diese an den Stickstoff gebunden ist. Dem
Fachmann sind solche Gruppen geläufig (Greene, T.W.,
Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons,
1981). Er versteht darunter im Rahmen der Erfindung
insbesondere einen Rest ausgewählt aus der Gruppe: Formyl,
25 Acetyl, Propionyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.-
Butoxycarbonyl, Z, Fmoc.

Die dargestellten chemischen Strukturen beziehen sich auf
alle möglichen Stereoisomeren, die durch Abänderung der
Konfiguration der einzelnen chiralen Zentren, Achsen oder
30 Ebenen erreicht werden können, also alle möglichen
Diastereomere, sowie alle darunter fallende optische

040045 AM

Isomere (Enantiomere - R-; S-Verbindungen) oder deren Gemische.

Herstellung von N-Boc-L-Hydroxyprolin



Ansatz:

132 g (1,00 Mol) L-Hydroxyprolin

5 700 ml VE-Wasser

230 g (1,05 Mol) Boc₂O

300 ml Aceton

700 ml Wasser werden bei 20-25°C vorgelegt und darin L-Hydroxyprolin gelöst. Wenn Hydroxyprolin gelöst ist wird der pH mit NaOH (50%) von ca. 5,5 auf 10,5 (10-11) eingestellt. Bei einer Temperatur von 25-28°C (max. 30°C) wird nun gleichzeitig die Boc₂O-Lösung in Aceton und die Natronlaugelösung (50%) so zudosiert, dass die Temperatur zwischen 25-28°C (max. 30°C) und der pH bei 10,5 (Grenzen 10-11) gehalten wird. Dauer der Zugabe ca. 1-2 h.

Nach Ende der Dosierung wird der pH bis zur Konstanz weiter bei 10,5 gehalten. Am Ende der Reaktion entsteht eine gut rührbare Suspension. Der Gesamtverbrauch an NaOH (50%) betrug 174 g (2,18 Mol)

20 Anschließend wird der pH mit HCl (37%) auf pH 2,6 eingestellt. Die Temperatur hält sich stets bei 25°C, sollte sie wenig ansteigen mit Kühlung auf 25°C halten. Während des Ansäuerns wird CO₂ frei. Die Gasentwicklung beginnt bei einem pH von ca. 7,5 (CO₂). Die weitere Zugabe von HCl (37%) sollte so langsam erfolgen, dass das entstehende CO₂ in gleichem Maß ausgetrieben wird. Dauer

ca. 30 min im Labor. Die Gesamtmenge verbrauchter HCl (37%) betrug: 206 g (2,1 Mol).

Wenn der pH von 2,6 (2,5-2,8) erreicht ist wird 15 min nachgerührt um Reste gelöstes CO₂ auszuröhren.

5 Anschließend werden 600 ml MIBK zugegeben und das Gemisch unter Rühren auf 35-40°C erwärmt (15-20 min). Anschließend lässt man absitzen und trennt die Phasen.

1. org. Phase: 920 g

10 Die wässrige Phase (ca. 1 L) wird erneut mit 400 ml MIBK bei 35-40°C extrahiert.

2. org. Phase: 360 g

15 Die erste organische Phase (enthält das meiste Aceton aus der Reaktion) wird nun bei einem Vakuum bis 200 mbar bei einer Sumpftemperatur von max. 50°C destilliert bis fast kein Destillat mehr übergeht. Die 2. Org. Phase wird zum Destillationssumpf zugegeben und weiter bei 200 mbar destilliert.

Das Vakuum wird nun langsam weiter erniedrigt und Destillat abgenommen.

20 Wenn ca. 600 ml abdestilliert sind wird die Lösung zur Entfernung von mitgeschlepptem Salz (wenige g) filtriert. Es wird destilliert bis eine ca. 50%ige Lösung entstanden ist (ca. 400-450 g). Anschließend werden 200 ml MIBK zugegeben und abdestilliert bis im Sumpf ein Wassergehalt von < 0,5 (lieber 0,3%) erreicht ist. (Eventuell erneute Zugabe von MIBK und destillieren).

25 Wenn der Wassergehalt von 0,5 erreicht ist werden 100-200 ml MIBK zugegeben und das Gemisch auf 40°C abgekühlt. Zu der 40°C warmen Lösung werden langsam 400 ml Hexan zugegeben. Wählen der Zugabe oder danach wird das Gemisch

mit Impfkristallen versetzt und nach begonnener Kristallisation werden weitere 200 ml Hexan zugegeben.

Die Suspension wird dann innerhalb von 2 h auf 15-20 und dann mit Sole weiter auf 0-5°C abgekühlt. Und 1-2 h

5 nachgerührt. Die Suspension wird filtriert und der Feststoff mit Hexan (2x) 1 L/ kg gewaschen.

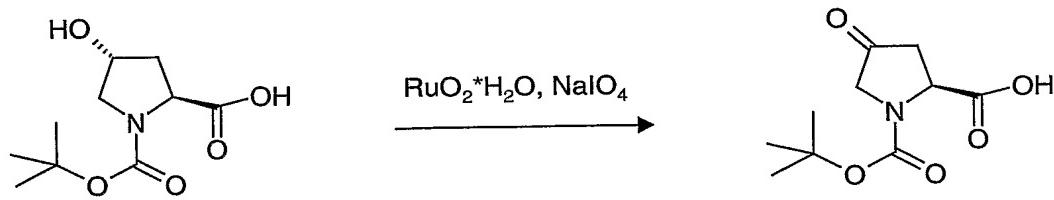
Es werden 258 g Feuchtprodukt erhalten (schwere Kristalle). Der Feststoff wird dann in Vakuum bei einer max. Temperatur von 50°C bei 15 mbar getrocknet. Es werden 186 g (Ausbeute

10 80%) erhalten.

Die Endproduktkontrolle wird über HPLC-Reinheit (Labor >98 Fl%) und NMR (Identität) sowie Trockenverlust (<0,2%) durchgeführt. Das Produkt sollte nicht mehr nach MIBK riechen (Vorprobe Trockner).

15

Oxidation von N-Boc-L-Hydroxyprolin zu N-Boc-keto-L-Prolin



Ansatz:

50 g (0,22 mol) N-Boc-L-Hydroxyprolin

20 5,5 mg RuO₂·H₂O Aldrich

69 g (0,322 mol) NaIO₄ Fluka

69 g Natrium(meta)periodat werden in VE-Wasser angelöst.

50 g N-Boc-L-Hydroxyprolin werden in Wasser gelöst. Die Lösung wird abgekühlt. Zu dieser Lösung wird direkt vor der Reaktion eine Suspension von 5,5 mg RuO₂*H₂O in gegeben. Anschließend wird die NaIO₄-Lösung innerhalb von 1-1,5 h zudosiert. Nach 50% der Dosierung werden Impfkristalle hinzugegeben. Während der Zugabe bzw. danach beginnt das Produkt auszufallen. Das Reaktionsgemisch wird unter weiterer Kühlung während der Nachreaktion nachgerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit 1-2 kg Wasser/kg Feuchtpunkt gewaschen.

Es wurden 38 g Feuchtpunkt erhalten. Diese wurden 3 h bei 40°C Wasserbad (15 mbar) getrocknet. Es wurden 29 g Trockenpunkt erhalten (im Technikum soll das Rohprodukt nicht getrocknet werden.)

15 Das Feuchtpunkt sollte vor der Umarbeitung kühl gelagert werden.

(Ansatz auf Gesamtmenge hochgerechnet aus 20,8g):

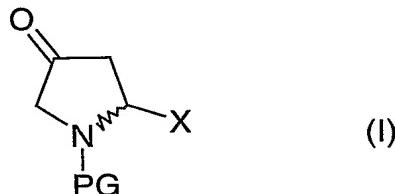
29 g des trockenen Rohproduktes werden in Isopropylacetat (250 ml) und Wasser (55 ml) suspendiert. Durch Rühren und Erwärmen auf 40°C geht das Produkt in Lösung. Zum zwei
5 Phasengemisch wird nun 1 g Aktivkohle (PWA) gegeben und die Mischung 30 min bei 35°C gerührt. Anschliessend wird über Celite filtriert und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird im Vakuum bei 150-170 mbar und einer Badtemperatur von 40-45°C destilliert. Bei der Destillation
10 beginnt das Produkt bereits auszufallen. Es wird destilliert bis zu einer Sumpfmenge von 80 g (ca. 25 g%). Die entstandene Suspension (schwere Kristalle) wird dann innerhalb von ca. 2 h auf 0°C abgekühlt, filtriert und 2 x mit je 20 ml kaltem Isopropylacetat gewaschen. Es wurden 28
15 g Feuchtprodukt erhalten, die im Wasserbad bei 45°C/15 mbar getrocknet wurden. Es wurden 26,0 g Trockenprodukt erhalten.

Analyse des Endproduktes:

20 Identität: 1H-NMR
Reinheit: HPLC (>99,5 area%)
Drehwert: C = 1 in Aceton 20°C,
Sulfatasche: <0,2%

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von N-geschützten 4-Ketoprolinderivaten der allgemeinen Formel (I),



5

worin

X eine Säure-, Ester- oder Amidfunktion ist,
 PG eine eine Carbonylfunktion enthaltende und über
 diese Funktion an den Stickstoff gebundene N-
 Schutzgruppe ist,
 durch Oxidation der entsprechenden 4-

10

Hydroxyprolinverbindung mit einem Oxidationsmittel in
 Gegenwart von katalytisch aktiven
 Rutheniumverbindungen,

15

dadurch gekennzeichnet, dass
 man die Oxidation in einem wässrigen Einphasensystem
 durchführt und man das Oxidationsprodukt (I) während
 der Zugabe des Oxidationsmittels auskristallisieren
 lässt.

20

2. Verfahren nach Anspruch 1,
 dadurch gekennzeichnet, dass
 man die Temperatur während der Oxidation bei ≤ 30 °C,
 insbesondere ≤ 20 °C, bevorzugt ≤ 15 °C hält.

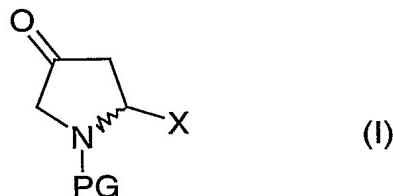
3. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
 Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet, dass
 man als Oxidationsmittel Salze der Hypohalogenite,
 Halogenate und Perhalogenate einsetzt.

25

4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
man nach Zugabe von 50% des Oxidationsmittels
5 Impfkristalle zur Reaktionsmischung hinzufügt.

Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung beschäftigt sich mit einem Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).



5

Diese Verbindungen können bevorzugt zur Herstellung von bioaktiven Wirkstoffen verwendet werden.

Bei der erfindungsgemäßen Reaktion geht man von den entsprechenden Hydroxyverbindungen aus, die unter Ru-Katalyse in einem einphasigen wässrigen System oxidiert werden.
10